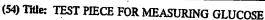
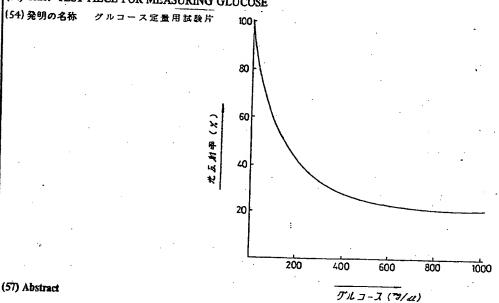
世界知的所有権機関 国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ³: (11) 国際公開番号 WO 80/01389 A1 C12Q 1/54, 1/28 (43) 国際公開日 1980年7月10日 (10.07.80) (2I) 国際出願番号 PCT/JP80/00004 (74) 代理人 (22) 国際出願日 1980年1月4日 (04.01.80) 弁理士 永田久喜 (NAGATA, Hisayoshi) 〒530 大阪府大阪市北区天神橋2丁目3番10号 (31) 優先権主張番号 特顯昭53-164968 ニチエンピル803号 永田国際特許事務所 Osaka,(JP) (32) 優先日 1978年12月31日 (31.12.78) (81)指定国 (33) 優先権主張国 AT (欧州特許),DE (欧州特許),FR (欧州特許), (71)出版人(米国を除くすべての指定国について) GB (欧州特許),LU (欧州特許),NL (欧州特許),US. 株式会社 京都第一科学 添付公開書類 国際調査報告書 (KABUSHIKI KAISHA KYOTO DAIICHI KAGAKU)[JP/JP] 〒601 京都府京都市南区東九条西明田町57番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/ 出版人 (米国についてのみ) 山田繁樹 (YAMADA, Shigeki) [JP/JP] 〒610-01 京都府城陽市大字寺田小字深谷64番地の 141 Kyoto, (JP) 山本孝雄 (YAMAMOTO, Takao) [JP/JP] 〒604 京都府京都市中京区西ノ京島ノ内町27番地の11 Kyoto, (JP)





A test piece for measuring glucose in body fluid, which comprises a support having impregnated therein or coated thereon a mixture of a substance having a peroxydaselike activity of glucose oxydase activity-showing enzyme series, a buffer and, as a chromogen of the type to be oxidized, a mixture of guaiacum resin and tetrabase or the derivative thereof and, if necessary, polyvi-

(57)要約

グルコースオキシダーゼ活性を示す酵素系パーオキシダーゼ設活性を有する物質、袋類剤とともに被酸化型 色原体としてグアヤク脂およびテトラペースあるいは誘導体の混合物を用い、更に必要に応じてポリピニール プチラールを加え、これらを支持体に含資または塗布してなる体液用のグルコース測定用試験片である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1質にPCT加盟国を同定するために使用

される	コード。		
AT	オーストリア	ЯC	モナコ
BR	プラジル	MG	マダガスカル
CF	中央アフリカ共和国	MW	マラウイ
CG .	コンオー	NŁ	オランダ
CH	スイス	NO	ノールウエー
СИ	カメルーン	RO	ルーマニア
DE	西ドイツ	SE	スウエーテン
ÐK	テンマーク	SN	セネガル
FR	フランス	su	ソヴィエト連邦
GA .	ガボン	TD	チャード
GB	イギリス	TG	トーゴ
JP	日本	ชร	米国

明 細 書

発明の名称

グルコース定量用試験片

5 技術分野

本発明は、尿、ずい液、血液などの体液中のグルコース濃度を測定する試験片の改良に関するものである。 背景技術

体液中のグルコース濃度を測定することは臨床検査
10 において重要であり、特に尿中のグルコースの検出およびその濃度の測定は、糖尿病の早期発見・診断および管理、その他糖尿病を伴なう疾患の診断および管理
に極めて重要である。このような目的を達するための
試験法としては、何らの機器も用いずに迅速・簡易に
15 測定できるものが好ましくさらに診療に役立つため十分に正確なものでなければならない。

従来よりこれらの目的でグルコース試験片が使用されてきた。この試験片はグルコースオキシダーゼ、バーオキシダーゼ、被酸化型色原体、緩衝剤を含有する溶液中に吸収性担体を浸漬し、ついで乾燥して作製される。このようにして作製された試験片を尿中に浸漬すると、下の図的式で示される原理によつて、尿中のグルコース濃度に対応して呈色し、この色濃度を行なうすることによりグルコースの検出および定量を行なう

25、ものである。



グルコースオキシダーゼ グルコース + 酸素 ------------------------過酸化水素 +グルコン酸

パーオキシダーゼ

過酸化水素+被酸化型色原体 ──── 酸化型色素+水

しかしながら上記特許に開示されている試験片は本 25 発明者らが独自に検討した結果、通常のクロモーゲン



発明の開示

指示薬を使用した場合に比べ、反応時間が2~3倍も長く、尿中のグルコース存在の検出感度が低く(100 mg/de 以上)、かつ、試験片に含浸されている水溶性 氏化物塩の不安定性のため試験片の長期保存安定性に欠ける等の欠点を有することが確認された。

本発明は上記諸欠点を解消し、測定結果が被検体液の組成に影響されず、検出感度が臨床検査上必要なだけ十分であり、保存安定性に優れ、かつ発ガン性を有す色原体を使用しない、迅速・簡易なグルコース定量用試験片を提供することを目的とする。

即ち本発明は、グルコースオキシダーゼ活性を示す 酵素系、パーオキシダーゼ様活性を有する物質、被酸 化型色原体、それに緩衝剤を支持体に含浸または塗布 した体液用のグルコース測定用試験片において、被酸 化型色原体としてグアヤク脂とテトラベースあるいは その誘導体の混合物を用いるものである。このことに よつて、上記目的を十分に達するものである。

又、本発明は、更に試験片にポリビニルブチラール
20 を含有させることにより、常識を越えて極めて大量に
共存するビタミンC(アスコルビン酸)の影響を抑え
ることが可能であり、この物質の使用により、本発明
の目的はさらに完全に達せられるものである。

図面の簡単な説明

25 第 1 図 は 被 酸 化 型 色 原 体 と し て グ ア ヤ ク 脂 の み を 使



用して作製されたグルコース測定用試験片における尿中グルコース濃度と反射率の関係を示す標準曲線、第2図は被酸化型色原体としてテトラベースのみを使用して作製されたグルコース測定用試験片における同様の標準曲線、第3図は本発明の実施例1.による試験片における同様の標準曲線である。

発明を実施するための最良の形態

本発明をより詳細に説述するために、以下実施例および添付図面に従つてこれを説明する。

- 10 本発明による試験片は、グルコースオキシダーゼ活性を示す酵素系、バーオキシダーゼ様活性を有する物質、緩衝剤とともに色原体としてグアヤク脂、テラールを支持体に含浸または塗布させたものであり、これを変けないでき浸または塗布させたものであかったで、でする色濃度を呈する。本発明による試験片は被検体液の組成に影響されず、また発がン性を有す物質を含有せず、検出感度と保存安定に優れ、従来技術の欠点を完全に是正するものである。
- 20 本発明の試験片における呈色原理を図的式で下に示す。グルコースオキシダーゼはグルコースを特異的に酸化して、グルコース濃度に対応する量の過酸化水素とグルコン酸を生成し、この過酸化水素がパーオキシダーゼの作用によりグアヤク脂とテトラベースを酸化して酸化型色素を生成し、結果としてグルコース濃度



を呈する。この色濃度を肉眼または光反射率計で観測 することにより、被検体液中のグルコースを検出およ び定量することが出来る。

従来技術では、被酸化型色原体としてオルトトリジ ン、ベンジジン、オルトジアニシジンのようなクロモ ーゲン指示薬を使用してきた。これらの指示薬は発色 10 感度が強く、グルコースオキシダーゼの作用で生じる 過酸化水素の少量とパーオキシダーゼの少量で診断上 必要なグルコースの存在を十分に検出し、グルコース 農度に対応する色濃度を呈することが可能であるが、 もし被検体液である尿中にビタミンCなどの還元性の 15 薬物が存在すると、グルコースオキシダーゼの作用で 生成した少量の過酸化水素を消費してしまうために呈 色しないか本来より低い色濃度を呈し、重大な測定誤 差を生じることになる。また、尿中には代謝の結果生 じた尿酸が含有されており、これが還元性の物質であ 20 るため被検尿の比重が通常より大きい濃縮尿では同様 に本来より低い色濃度を呈し、逆に希釈尿では高い色 農度を呈し、重大な測定誤差を生じることになる。

本発明者らは、従来技術によるグルコース試験片に 25 おける呈色反応に必要なグルコースオキシダーゼ量で



25-

は、尿中に含まれる塩化ナトリウムの濃度にグルコー スオキシダーゼの酸化活性が影響され、通常の尿に含 まれる塩化ナトリウムの濃度範囲では塩化ナトリウム 濃度とグルコースオキシダーゼ活性が反比例すること、 またグルコースオキシダーゼを大量に使用すると塩化 ナトリウム濃度の影響が抑えられることを見い出した。 本発明者らは、グルコースオキシダーゼの作用によ つて生じる過酸化水素が還元性物質によつて消費され 測定誤差を生じるが、これを抑えるためより多くの過 酸化水素を生成させ過酸化水素の消費率を低減させる 10 必要があることと、前述の塩化ナトリウムとグルコー スオキシダーゼ活性の関係に着目し、試験片にグルコ ースオキシダーゼを大量に使用すべきであることを見 い出した。しかし、オルトトリジン、ペンジジン、オ ルトジアニシジンなどのクロモーゲン指示薬は、前述 15 の通り発色感度がよく、グルコースオキシダーゼを大 量に使用すると必要以上のグルコース検出感度を示し、 その結果測定範囲が狭くなり臨床検査上不適当な試験 片が出来てしまうので、より発色感度の低い色原体を 使用する必要があることをつきとめた。 20

本発明者らは適度に発色感度が低く、できれば発が
ン性のない被酸化型色原体を探したところ、当分野で
よく知られているグアヤク脂を見つけ、前述の目的に
従つてこれを試験片に使用し、既知濃度のグルコース
を含む尿試料を用いて試験したところ、グルコース濃



度約200m/de以上ではグルコース濃度に対応せず ほとんど同じ色濃度を示した。グアヤク脂が酸化され て生じる色相に対応する光波長620nmを測定波長と する光反射率計を用いて、尿中グルコース濃度と反射 率の関係を示す標準曲線を作成すると第1図のように なつた。そこで、グアヤク脂より、もう少し発色感度 が低く、酸化されて生じる色相がグアヤク脂と同じで ある被酸化型色原体を併用すればよいことに着目して 被酸化型色原体を探したところ、テトラベースが唯一 10 最適であることを見い出した。参考までに被酸化型色 原体としてテトラベースだけを使用した試験片におけ る尿中グルコース濃度と反射率の関係を示す標準曲線 を第2図に示す。テトラベースだけを使用した試験片 ではグルコース濃度約200g/dlから呈色し始め、 15 200~1000mg/deの範囲でグルコース濃度に対応 する色濃度が得られる。

以上のことから、本発明の目的は被酸化型色原体としてグアヤク脂とテトラベースの混合物を使用することによつて達成されることが推察された。種々実験した結果、推察の通りであり両者の混合比は1:1~1:10で使用可能で、1:2~1:4が最適であることが判明した。例としてグアヤク脂とテトラベースの混合比が1:3である試験片における尿中グルコース濃度と反射率の関係を示す標準曲線を第3図に示す。25 この試験片では尿中グルコース濃度が0~1000mg/de



20

の範囲において測定可能で臨床検査上必要な感度でグ ルコースを検出できる。

このように被酸化型色原体としてグアヤク脂とテトラベースを併用し、グルコースオキシダーゼを大量に試験片に含有させれば、通常において患者より得られる被検尿における比重の変動範囲および薬物として共存するビタミンC、グルタチオンなどの還元性物質の含有範囲において、これらの影響をほとんど受けることなく、正確にグルコースを定量することが出来る。

10 しかし、特殊なケースとしてビタミン Cを大量に接種 された直後の患者被検尿では、尿中にビタミン C が50 -100 mg/dl も共存することが極く稀にある。

したがつて、本発明の目的は被酸化型色原体として 25 グアヤク脂とテトラベースを混合使用することによつ



15

20

25

て達せられるが、ポリビニルブチラールの使用によつ てさらに完全にその目的を達せられることになる。

本発明によるグルコース定量用試験片は、グルコー スオキシダーゼ活性を示す酵素系、パーオキシダーゼ 様活性を有する物質、グアヤク脂、テトラベース、緩 衝剤およびポリビニルブチラールを含有する。グルコ ースオキシダーゼ活性を示す酵素系は、グルコースを 特異的に酸化して過酸化水素を生ずる酵素作用を有す ればいかなる物質でも使用できる。バーオキシダーゼ 様活性を有する物質は、過酸化水素でグアヤク脂とテ トラベースを酸化させる過酸化活性を有すればいかな る物質でも使用できる。緩衝剤は PH 3.0 ~ 7.5 の範 囲で適当に pH を保つ効果のある物質であればよい。 またポリビニルブチラールは重合度200~1500 の範囲であればどれも使用でき、工業製品のブチラー ル樹脂はビニルブチラール、酢酸ビニル、ビニルアル コールの共重合物であるが、このようなポリビニルブ チラール誘導体も使用できる。グアヤク脂は天然樹脂 であるグアヤク樹脂またはその主成分であるグアヤコ ン酸、グアイアレチン酸、グアヤク酸を使用してもよ い。テトラベースは、N,N-テトラメチルー4,4 ージアミノジフエニルメタンの通称であり、その誘導 体である N , N ーテトラメチルー 3 , 3 ージアミノジ フェニルメタンなども使用できる。その他、保護剤、 濃厚化剤、湿潤剤、界面活性剤のような種々の添加物



および地色を与えるため不活性染料などを試験片に配合してもよい。

このようにして製造したグルコース定量用試験片を被検体液に浸漬するか、またはこれに塗布すると、グルコース濃度に対応する色濃度を呈する。種々のグルコース濃度に対応する簡単な標準比色表を作成すれば、20 呈色した色濃度を肉眼で観察し標準比色表と比較すれば、グルコースを半定量することが可能である。また、呈色色相に対応する測定光波長を有す反射率計を開いて試験片の反射率を測定し、種々のグルコース濃度をもつ標準液を用いて、グルコース濃度をもつ標準液を用いて、グルコース濃度になりば、グルコース濃度をあらかじめ作成しておけば、グルコ



20

25

ースを定量することが可能である。

次に好適な実施例を挙げるが、これによつて本発明 の範囲が限定されるものではない。

実施例 1.

5 アルギン酸ナトリウム(1000 cps)800g、クエン酸・H2 O 3.3 g、クエン酸 3 ナトリウム・2 H2 O 8.7 gを精製水100mlに加えよく攪拌して溶解させたのち、グルコースオキシダーゼ(1 1 0 U/mg)600 mgとパーオキシダーゼ(100 U/mg)100mg を加え緩やかに攪拌して溶解させ第1段処理溶液を作製する。この溶液にペーパークロマト用沪紙を十分に浸漬して引き上げ50℃で1.5 時間乾燥させる。

グアヤク脂 0.58 とテトラベース 1.58 をアセトン 100 $n\ell$ に添加・溶解させ第 2 段処理液とし、これに 第 1 段処理を終えた試験片を再び浸漬し、 45 \mathbb{C} で 30 分間乾燥させて、最終の試験片の製造を完了する。

このようにして製造を完了した試験片は小片に切断し、短冊状のプラスチックフィルムの一端に両面テープを用いて貼合し、乾燥剤としてシリカゲルを入れたガラス容器に密栓をして保存すれば1年間以上安定に保存でき、用時に取り出し便利に使用出来る。

本品を被検尿に浸漬して直ちに引き上げるとグルコースが存在すれば青色を呈する。その色濃度はグルコース濃度に対応するのであらかじめ作成した濃度判読のための標準比色表を用いて肉眼比色すればグルコー



スを半定量することが出来る。

また、試験片の表面に 6 2 0 nm の単色光を照射し反射光を測定する反射率計を用いて呈色時の試験片の反射率を測定し、種々な濃度既知のグルコース標準液を用いてあらかじめ作成したグルコース濃度と反射率の関係を示す標準曲線〔第3図〕によりグルコースを定量することが出来る。

実施例 2.

精製水100mlにリン酸カリウム(K2HPO4) 4.7 分、10 リン酸ナトリウム(NaH2PO4H2O)3.8 分を加え攪拌してあらかじめ作製した緩衝液に、ゼラチン1.0 分を加えよく攪拌して溶解させたのち、グルコースオキシダーゼ(110U/mg)を800mgとバーオキシダーゼ(130U/mg)105mgを加え緩やかに攪拌して溶解させ第1段処理溶液を作製する。この溶液に定性用沪紙を浸漬し引き上げ45℃で2時間乾燥させる。

グアヤク脂 1. 0 g、テトラベース 1. 5 g、トウイン 2 0 (界面活性剤の商品名) 0. 5 g、ポリピニルブチ ラール(重合度 7 0 0) 2. 5 gをアセトンートルエン 20 ーエチルアルコール 1 : 1 : 2 の混合溶媒 1 0 0 ml に 添加・溶解させ第 2 段処理液とし、これに第 1 段処理 を終えた試験片を再び浸漬し、 4 5 ℃で 6 0 分間乾燥 させて最終の試験片の製造を完了する。

実施例1.と同様に保存し使用する。

25 以上においては、本発明の具体化にあたつて好適な実



グアヤク脂は天然樹脂として得られるものの他その 主成分であるグアヤコン酸、グアイアレチン酸、グア ヤク酸などを使用してもよい。同様にテトラベースや ポリビニルブチラールもその基本的性質が変らない誘 15 導体であれば実施例で示したものの代りに使用しても よい。さらに、保護剤、濃厚化剤としてゼラチン、ア ルギン酸ナトリウムの他カルボキシメチルセルロース 可溶性デンプン、牛血清アルブミン等を、また湿潤剤 としてポリエチレングリコール、ポリビニルピロリド 20 ン等を、界面活性剤としてトウイン 2 0 のような非イ オン界面活性剤の他陽イオン・陰イオン界面活性剤等 を、地色を与える不活性染料として例えば食用色素黄 色4号等を所望により配合してもよい。なお、支持体 としては沪紙や布、木片などのような吸収性担体の他 25



ポリ塩化ビニルフイルムやポリエステルフイルムのような担体に適当な接着剤や多孔性粒子を試験片の構成物質として加え、直接これらに塗布して本発明を実施してもよい。

- 本発明の効果を調べるため、オルトトリジンを色原体とする従来技術のグルコース試験片を製造し、本発明の実施例1.および2.に示した試験片とを、尿比重および尿中に共存するビタミンCの影響について比較検討した。
- 先ず、種々な比重を示す尿を4種類(A、B、C、D) 集め、それぞれにグルコース含有量が100g/deお よび400g/deになるようにグルコースを添加して 作製した試料を用いて試験し、試験片の呈色度 620 nm の単色光を測定波長とする反射率計を用いて呈色時の で見事を測定した。反応時間は3種の試験片とも40 砂間とした。結果を表1に示すが、これより従来技術 の試験片は尿比重の影響を大きく受けるが、本発明の 実施例1.および2.による試験片ではその影響をほとん ど受けないことが確認された。



表 1

]					
試料のグル	検	体	A	В -	C	D
コース濃度	比	重	1.007	1.019	1.025	1.043
	従来技行	市品	21.3	5 5.5	6 6.4	87.2
100mg/de	実施例	1.	5 5.2	5 5.7	57.1	5 8.6
	実施例	2.	5 6.6	59.8	5 8.0	5 7.3
·	従来技 術	5品	1 6.9	22.4	5 3.8	7 5.2
400mg/de	実施例	1.	24.3	26.9	27.1	2 9.2
	実施例	2.	31.5	31.3	33.3	34.7

※ 表中の数値は反射率を示す。

次に、平均的な比重を示す尿にグルコース含有量が 1 0 0 mg/de、 4 0 0 mg/de になるようにグルコースを添加し、それぞれにビタミン Cを共存量が 1 0、3 0、 15 5 0、1 0 0 mg/de となる様に添加して作製した試料を用いて試験し、同様にして反射率を測定した結果を表2 に示す。これより従来技術の試験片はビタミン C の影響を大きく受けるが、本発明の実施例 1.の試験片ではビタミン C 5 0 mg/de まで、実施例 2.の試験片では ビタミン C 1 0 0 mg/de までほとんどその影響を受けないことが確認された。



5

10

10

表 2

試料のグルコース 濃度	試料のビタミン C 濃度	0	10mg/d l	30 <i>mg/</i> a <i>e</i>	50mg/a e	100my/ae
	従来技術品	5 5.5	6 2.6	7 6.5	8 9.6	9 3.1
100mg/de	実施例 1.	5 5.7	5 6.0	5 6.3	5 7.8	7 6.1
	実施例 2.	5 9.8	5 8.6	5 9.1	6 1.2	6 2.3
	従来技術品	2 2.4	3 4.4	3 9.1	5 9.6	8 9.3
400mg/de	実施例 1.	2 6.9	2 6.5	2 9.1	2 8.5	4 9.6
	実施例 2.	3 1.3	3 0.0	3 2.4	3 2.9	3 6.8

※ 表中の数値は反射率を示す。

産業上の利用可能性

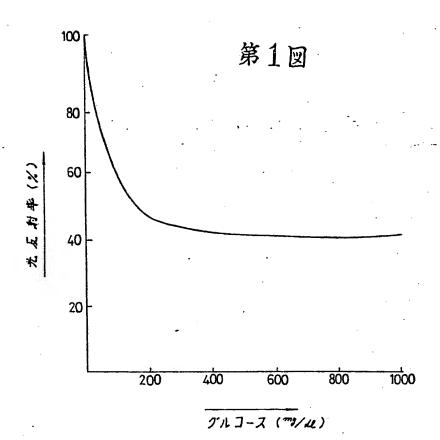
以上詳述したように、本発明は測定結果が被検体液の組成に影響されず、検出感度、保存安定性に優れ、かつ、発ガン性を有する色原体を使用しないグルコース定量用試験片を提供するもので、臨床検査上十分に特度よく迅速・簡易に体液中のグルコースを定量することを可能ならしめ、糖尿病や糖尿病に伴なう疾患の診断および管理における実用価値は極めて大きいものである。

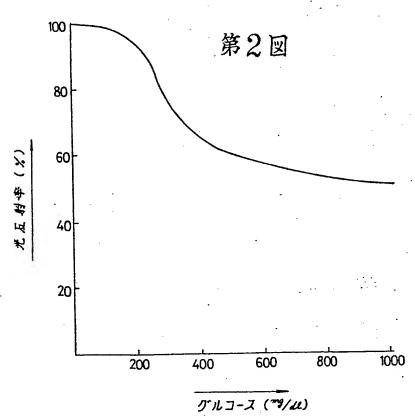


請求の範囲

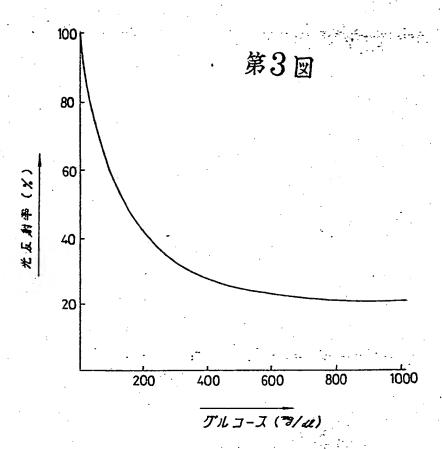
1 グルコースオキシダーゼ活性を示す酵素系、バーオキシダーゼ様活性を有する物質、被酸化型色原体、緩衝剤を支持体に含浸または塗布してなる体液中のグルコース測定用試験片において、被酸化型色原体がグアヤク脂とテトラベースあるいはその誘導体との混合物であること特徴とするグルコース定量用試験片。 2 ポリビニルブチラールあるいはその誘導体を含有するものである特許請求の範囲第1項記載のグルコース定量用試験片。.













1 25 88 0	7属する分野の分類		
国際特許分			
Int. CL	_	0120 1/28	
17 国際	調査を行った分野		
11. 四亦		最小限资料	
分類(体 系 分	類 記 号	
I_P (C12Q 1/00 . C12Q C12Q 1/54	1/26 . 0120 1/2	28.
	最小限資料以外の資料	で調査を行ったもの	
	する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連すると	きは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A.	JP, A. 53-16692		1. 2
	JP, A. 50-120896	,	1, 2
			1
1			
	·	•	
1			
	•		
	·		
	·		
			,
			1 1
		•	
[A]	先行文献ではあるが国際出願日以 以後に公表されたもの 「T」	国際出願日前でかつ優先権の主張の 後に公表された文献 国際出願日又は優先日以後に公表さ	れた文献であって出
[L]	他のカテゴリーに該当しない文献 ロ頭にとる関示。使用 展示等に	顔と矛盾するものではなく、発明の のために引用するもの 特に関連のある文献)原理又は理論の定所
N. E	証		
国際調査	を完了した日 0 2 . 0 4 . 8 0	国際調査報告の発送日 07	04.80
国際調査	E機関	権限のある職員	4 B 7 5 4 9
	日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 東 海	

INTERNATIONAL SEARCH REPUR

International Application No PCT/JP80/00004

I. CLASS	IFICATIO	N OF	SUBJECT	MATTER (f several cla	ssification syn	nbols apply, in	dicate ali) *			
		_	atent Classifi	ication (IPC)	or to both	National Classi	fication and IF	C 12	800	12	Na
Int	:. Cl.	3	C12Q	1/54,	C12Q	1/28		40	ada		Q 📆 .
II. FIELDS	SEARCH	IED	1 1								
				Min	lmum Docu	mentation Sear	ched 4				
Classificatio	n System					Classification	on Symbols				
IPO	2	C:				26, C12	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		1/54		
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·					er than Minimu ents are include			·		
	•		•			•	• •	•			
·							<u> </u>		•		
III. DOCU			DERED TO						- ;		
Category •	Citat	ion of	Document, 1	6 with Indica	tion, where	appropriate, of	the relevant p	assages 17	Relevant	to Clair	n No. 13
				•							
A	JP,	Α,	53-16	692					1,	2	-
A	JP,	A,	50-12	0896		·			1,	2	
					•						
							• :	•			
						. 1	. :				
				٠.			,				
					:			•			
		-		-		÷					
								-			
							•		1.		
									1		
		٠								•	
						•					
"A" docu "E" earlie filing "L" docu to in "O" docu other	ment definier documer date ment cited the other	ing the it but for sp categoring to	d documents general state published on ectal reason ories an oral disc	e of the art or after the other than t	hose referre	al on "I" late ed date but the	cument publis or after the pr or document pr e or priority do cited to und invention cument of part	iority date cla ablished on cate and not in erstand the	dimed or after the li conflict with principle or i	nternation	nai filing
			tion of the in				Mailing of this				
Apri	1 2,	198	0 (02.	04.80)	· ·		il 7,		U7.04.	80)	
	nal Searchi	-	thority 1	SEE -		Signatu	re of Authoriz	ed Officer 20			

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (October 1977)

HIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
☐ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)